

⑪ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication : **2 732 215**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)  
⑫ N° d'enregistrement national : **95 03760**

⑬ Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 7/48

⑭

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑮ Date de dépôt : 28.03.95.

⑯ Priorité :

⑰ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 04.10.96 Bulletin 96/40.

⑱ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑲ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑳ Demandeur(s) : SEDERMA SA SOCIETE ANONYME  
— FR.

㉑ Inventeur(s) : GREFF DANIEL.

㉒ Titulaire(s) :

㉓ Mandataire :

㉔ NOUVELLES COMPOSITIONS COSMETIQUES DEPIGMENTANTES.

㉕ Pour augmenter l'efficacité des molécules dépigmen-  
tantes, inhibiteurs de la mélanogénèse, il s'avère avanta-  
geux d'adjoindre une protéase qui permet d'accélérer le  
processus.

FR 2 732 215 - A1



BEST AVAILABLE COPY

La pigmentation de la peau est due à la synthèse de mélanine dans les cellules spécialisées, ainsi qu'à la distribution homogène de cette mélanine dans les kératinocytes de l'épiderme. Dans une peau saine, parfaite, cette synthèse est bien réglée, modulée par l'exposition au soleil et par le processus de desquamation.

Il arrive, néanmoins, dans de nombreux cas que ce processus complexe est dérégulé : un manque de mélanogénèse (soit dû à un problème génétique, soit à la suite d'une blessure de la peau) est aussi possible qu'une surabondance localisée de pigmentation : les tâches de rousseur, les tâches de sénescence, et les tâches diffuses (chloasma, tâches de grossesse) en sont les phénomènes les plus connus.

Puisque ces symptômes ne constituent pas de véritables pathologies, étant plus un problème d'esthétique que de santé, et puisque la mélanogénèse a lieu au sein de l'épiderme, c'est plutôt l'industrie cosmétique que celle de la pharmacie qui s'est intéressée à ce problème.

De nombreuses molécules ou substances ont été proposées pour traiter l'hyperpigmentation de la peau, mais peuvent être retenues pour une application topique cosmétique (problème d'irritation, de législation, de toxicité). Ceux qui restent après cette sélection ne sont en général pas très efficaces : l'hydroquinone synthétique (limitée à 2% dans les produits cosmétiques), la lutéoline extraite de certaines plantes, la vitamine C s'avèrent les plus utilisées sans que les effets soit très probants.

Une des raisons de cet échec partiel pourrait être recherchée dans la biodisponibilité des molécules (manque de pénétration à travers la couche cornée). Les mélanocytes se trouvent dans les couches moyennes de l'épiderme.

- 5 L'objet du présent brevet est la découverte qu'il est possible de pallier à cet inconvénient en combinant la ou les substances intervenant dans l'inhibition de la mélanogénèse avec des enzymes protéolytiques, kératolytiques qui permettent, de façon douce, d'accélérer la desquamation et donc de briser la barrière presque infranchissable des couches supérieures de l'épiderme.
- 10 D'autres substances kératolytiques peuvent être utilisées dans ce but, telles que les acides lactiques, glycoliques, salicyliques. Pour être efficaces, ces acides doivent être employés à des doses relativement élevées (5-10%) ce qui a plusieurs inconvénients: fort potentiel d'irritation cutanée, pH des préparations très bas, difficultés de formulation et de parfumage.
- 15 Les enzymes protéolytiques choisies dans le cadre de notre invention ne possèdent pas ces inconvénients. Le pH des produits peut respecter celui naturel de la peau (5-7), les émulsions ne sont pas perturbées, le parfumage est libre, et les doses actives d'enzyme ne provoquent ni irritation ni sensibilisation.
- 20 Alors que tout type de molécule dépigmentante peut être combinée avec les protéases kératolytiques, nous avons observé des effets particulièrement intéressants avec une préparation contenant de l'acide gluconique

(en tant que chélatant de cuivre, privant ainsi, l'enzyme tyrosinase de son métal indispensable pour l'activité d'oxydation de la tyrosine), la glucosamine (inhibiteur puissant de la glycosylation de la tyrosinase, attaquant le processus en amont par l'inhibition de l'activation de l'enzyme même), le  
5 sel calcique de l'acide pantothène sulfonique (PASS-Ca de la société SOGO) et les dérivés, précurseurs ou analogues de la vitamine A, en particulier le  $\beta$  carotène. Ces molécules agissent soit seule, soit ensemble pour freiner la mélanogénèse. Leur activité est renforcée in vivo par l'adjonction d'enzymes kératolytiques.

10 Les enzymes utilisées préférentiellement sont d'origine végétale (extraits de plantes : bromélaïne, papaine etc...) ou d'origine microbienne obtenues à l'échelle industrielle par fermentation biotechnologique (bacillus subtilis, aspergillus spp. etc...).

L'activité dépigmentante d'une combinaison de substances inhibitrices de  
15 mélanogénèse avec les kératinases a été vérifiée dans un test sur volontaires sains.

On mesure la couleur de la peau à l'aide d'un Chromamètre (Minolta) pour relever les trois paramètres "clarté", composante "rouge" et composante "jaune".

20 Les produits cosmétiques contenant les substances inhibitrices de mélanogénèse citées ci-dessus et une quantité suffisante de protéase, sont appliqués sur les taches d'hyperpigmentation (chloasma, mélasma) des volontaires pendant une période de 8 semaines. Les valeurs chromamétriques sont relevées après 4 et 8 semaines de traitement.

A titre d'exemple, les crèmes suivantes ont été testées sur 30 personnes présentant les symptômes d'hyperpigmentation locale.

	Crème A	Crème B	Crème C
Monostéarate de sorbitan	2.00	2.00	2.00
5 Polysorbate 60	3.00	3.00	3.00
Alcool cétylique	1.50	1.50	1.50
Palmitate d'isopropyle	6.00	6.00	6.00
Huile de vaseline	5.00	5.00	5.00
Cire d'abeilles	4.00	4.00	4.00
10 Propylène glycol	3.00	3.00	3.00
Acide gluconique	0.20	0.20	-
Glucosamine	0.20	0.20	-
Kératinase 200 U *	3.00	-	-
B Carotène	0,005	0,005	-
15 Lécithine de soja	0,25	0,25	-
Eau + conservateur	qsp 100	qsp 100	qsp 100

\* U =  $\mu$ mol. équ. Tyrosine/mir/ml

Après 4 semaines de traitement, on constate une différence de pigmentation sur les sites traités aux crèmes A et B par rapport à la crème C (placebo),

20 après 8 semaines les trois sites se différencient nettement (la clarté chromamétrique augmente de façon significative + 15% sur les sites traités à la crème A, contre +7% sur les sites traités à la crème B et 0.5% sur les sites placebo).

Les traitements sont bien tolérés par les volontaires.

25 Pour être efficace, il convient d'utiliser des protéases kératolytiques stables,

non irritantes et non sensibilisantes et de les employer à des doses adéquates, c'est-à-dire 0.1 à 20 Unités /g de produit cosmétique fini, préférentiellement entre 1 et 10 Unités/g.

Les substances inhibitrices de la mélanogénèse (inhibiteurs de tyrosinase, inhibiteurs de glycosylation etc.) sont employées dans les doses habituelles; par exemple, l'acide gluconique et la glucosamine s'emploient entre 0.01 et 10%, préférentiellement entre 0.1 et 5% dans le produit cosmétique fini, les dérivés précurseurs ou analogues de vitamine A sont utilisés entre 0,00001 et 0,01 %.

La combinaison des kératinases/protéases avec les substances dépigmentantes simples ou complexes peut être utilisée dans toute forme de produit cosmétique destiné à éclaircir la peau à savoir, les émulsions E/H, H/E, les laits, lotions, les gels, les pommades, les shampooings et les produits de traitement du cuir chevelu, les produits de maquillage. Pour l'utilisation dans les produits finis, ces combinaisons peuvent être présentées sous forme de dispersion aqueuse, de pâte, de poudre, de baume, d'huile. Ils peuvent être avantageusement inclus dans des vecteurs cosmétiques tels que les liposomes, les chylomicrons, les micro- ou nanoparticules, les micro- ou nanocapsules. Ils peuvent être absorbés sur des supports poreux comme les microéponges, les silicates, bentonites, talcs, polyamides ou polyacrylates.

Par ailleurs, les protéases peuvent être de toute origine, préférentiellement d'origine végétale ou biotechnologique, et peuvent être employées sous forme de poudre, de solution, de dispersion ; elles peuvent être stabilisées

par les moyens connus de l'homme de l'art (encapsulation, adsorption, modification chimique etc.).

## REVENDEICATIONS

- 1) Compositions cosmétiques contenant au moins une substance possédant une activité de dépigmentation cutanée et des protéases kératolytiques.
- 5 2) Compositions cosmétiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que les protéases sont d'origine végétale ou biotechnologique.
- 10 3) Compositions cosmétiques selon les revendications 1 et 2 caractérisées en ce qu'elles contiennent comme substance d'éclaircissement de la peau une ou plusieurs substances choisies parmi l'acide gluconique, la glucosamine, le sel calcique de l'acide pantothène sulfonique, un dérivé analogue ou précurseur de la vitamine A, préférentiellement le B carotène.
- 15 4) Compositions cosmétiques selon les revendications 1 à 3 caractérisées en ce que protéases kératolytiques et les substances à activité dépigmentante sont utilisées sous forme de poudre, de pâte, de dispersion aqueuse, de baume ou d'huile.
- 5) Compositions cosmétiques selon les revendications 1 à 4 caractérisées en ce que les protéases kératolytiques sont utilisées à des doses comprises entre 0.1 Unités/g et 20 Unités/g de produit cosmétique fini, préférentiellement entre 1 et 10 unités/g.
- 20 6) Compositions cosmétiques selon les revendications 1 à 5 caractérisées en ce qu'ils représentent toute forme de produit cosmétique, à savoir les émulsions E/H, H/E, les laits, lotions, les gels, les pommades, les shampooings et les produits de traitement du cuir chevelu, les produits de maquillage.



- 7) Compositions cosmétiques selon les revendications 1 à 6 caractérisées en ce que les substances dépigmentantes et/ou les protéases kératolytiques peuvent être incluses dans des vecteurs cosmétiques tels les liposomes, les chylomicrons, les micro- ou nanoparticules, les micro- ou nanocapsules ou qu'ils peuvent être absorbés sur des supports poreux comme les microéponges, les silicates, bentonites, talcs, polyamides ou polyacrylates.
- 10

INSTITUT NATIONAL

## RAPPORT DE RECHERCHE

## PRELIMINAIRE

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 513672

FR 9503760

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	

X	WO-A-95 07686 (A. WATKINSON) * page 1 - page 4, ligne 24 * * page 11, ligne 7 - ligne 10 * * page 15, ligne 14 - ligne 31 * * page 16 *	1,2,4,6
---	---	---------

A	COSMETICS & TOILETRIES, vol. 96, Octobre 1983 pages 37-40, N. TANAKA 'Effect and Action of Enzymes on Skin' * le document en entier *	1-7
---	--	-----

A	WO-A-94 27569 (DERMATOLOGY HOME PRODUCTS INC.) * le document en entier *	1-7
---	--	-----

A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 20, 14 Mai 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 185579, H. ANDO 'Skin-lightening cosmetics containing unsaturated fatty acids' * abrégé * & JP-A-01 186 811 (SUNSTAR INC.) 26 Juillet 1989	1-7
---	---	-----

A	US-A-4 749 719 (Y. MARUYA) * le document en entier *	1-7
---	---	-----

A	WO-A-93 13742 (O. TERRAS) * le document en entier *	1-7
---	--	-----

DOMAINES TECHNIQUES  
RECHERCHES (Int.Cl. 8)

A61K

Date d'achèvement de la recherche

14 Décembre 1995

Examinateur

Sierra Gonzalez, M

## CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul  
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un  
autre document de la même catégorie  
A : pertinent à l'ensemble d'un moins une revendication  
ou article-plus technologique général  
O : divulgation non-écrite  
P : document prioritaire

T : théorie en principe à la base de l'invention  
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  
à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  
de dépôt ou qu'à une date postérieure.  
D : cité dans la demande  
L : cité pour d'autres raisons

A : membre de la même famille, document correspondant

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**